

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trisequens, 2 mg (niebieskie), 2 mg + 1 mg (białe), 1 mg (czerwone), tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera:

niebieska tabletkę: 2 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego

biała tabletkę: 2 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego i 1 mg noretysteronu octanu (*Norethisteroni acetat*)

czerwona tabletkę: 1 mg estradiolu (*Estradiolum*) w postaci estradiolu półwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

Każda czerwona tabletkę powlekana zawiera 37,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda biała tabletkę powlekana zawiera 36,3 mg laktozy jednowodnej.

Każda niebieska tabletkę powlekana zawiera 36,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Niebieska powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 280, o średnicy 6 mm.

Biała powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 281, o średnicy 6 mm.

Czerwona powlekana, dwuwypukła tabletkę z wytłoczonym napisem NOVO 282, o średnicy 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) w celu leczenia objawów spowodowanych niedoborem estrogenów u kobiet po menopauzie, u których ostatnia miesiączka wystąpiła co najmniej 6 miesięcy wcześniej.

Profilaktyka osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, a które nie tolerują lub dla których przeciwwskazane są inne produkty lecznicze stosowane w profilaktyce osteoporozy (patrz punkt 4.4).

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Trisequens jest przeznaczony do stosowania w sposób ciągły sekwencyjny w HTZ. Estrogen jest stosowany w sposób ciągły. Progestagen jest stosowany przez 10 dni w 28-dniowym cyklu w sposób sekwencyjny.

Tabletkę przyjmuje się doustnie, raz na dobę bez przerw, najlepiej o tej samej porze dnia, rozpoczynając od tabletek zawierających estrogen (niebieskie tabletki powlekane) i stosując je przez 12 dni. Następnie przez 10 dni przyjmuje się tabletki zawierające estrogen i progestagen (białe tabletki powlekane), a przez kolejne 6 dni - tabletki zawierające estrogen (czerwone tabletki powlekane). Regularne złuszczenie endometrium następuje zwykle w okresie przyjmowania czerwonych tabletek.

Po przyjęciu ostatniej czerwonej tabletki leczenie należy kontynuować, przyjmując następnego dnia pierwszą niebieską tabletkę z nowego opakowania.

U kobiet niestosujących HTZ lub u kobiet leczonych innym produktem leczniczym w sposób ciągły złożony, leczenie produktem leczniczym Trisequens można rozpocząć w dowolnym dniu. U kobiet stosujących dotychczas sekwencyjną HTZ leczenie należy rozpocząć następnego dnia po zakończeniu wcześniejszego leczenia.

Rozpoczęcie oraz kontynuacja leczenia objawów okresu przekwitania powinny przebiegać z wykorzystaniem najmniejszej skutecznej dawki hormonów w możliwie najkrótszym czasie (patrz punkt 4.4).

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę, powinna ją przyjąć tak szybko jak to jest możliwe w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin należy wyrzucić tę nieprzyjętą tabletkę. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia lub plamienia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie raka piersi
- Rozpoznanie, występowanie w przeszłości lub podejrzenie estrogenozależnych guzów złośliwych (np. rak endometrium)
- Niezdiagnozowane krwawienia z dróg rodnych
- Nieleczona hiperplazja endometrium
- Przebyta lub obecna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna)
- Czynne lub przebyte zaburzenia zakrzepowo-zatorowe tętnic (np. choroba niedokrwienności serca, zawał mięśnia sercowego)
- Rozpoznane zaburzenia ze skłonnością do zakrzepicy (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny, patrz punkt 4.4)
- Ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie do czasu, gdy wyniki testów czynności wątroby nie powrócą do wartości prawidłowych
- Porfiria

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

HTZ należy rozpocząć, gdy u pacjentki obecne są objawy okresu przekwitania niekorzystnie wpływające na jakość jej życia. We wszystkich przypadkach należy przeprowadzać ocenę stosunku korzyści do ryzyka przynajmniej raz w roku i kontynuować HTZ tak długo, jak korzyści z leczenia przewyższają ryzyko związane z jej stosowaniem.

Dane dotyczące ryzyka związanego z HTZ w leczeniu przedwczesnej menopauzy są ograniczone. Ze względu na niski poziom bezwzględnego ryzyka u młodych kobiet, bilans korzyści i ryzyka dla tych kobiet może być bardziej korzystny niż u kobiet starszych.

Badanie lekarskie/badanie kontrolne

Przed rozpoczęciem lub zmianą HTZ należy zebrać pełen wywiad lekarski, w tym rodzinny oraz przeprowadzić badanie przedmiotowe (łącznie z badaniem ginekologicznym i badaniem piersi) w celu wykluczenia przeciwwskazań do stosowania i zagrożeń związanych z leczeniem. W czasie leczenia należy przeprowadzać okresowe badania lekarskie, dostosowując ich częstość i rodzaj indywidualnie do każdej pacjentki. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności powiadomienia lekarza lub pielęgniarki (patrz poniżej *Rak piersi*) o wystąpieniu jakichkolwiek zmian w piersiach. Badania diagnostyczne, w tym odpowiednią diagnostykę obrazową np. mammografię należy przeprowadzać

według ogólnie przyjętego schematu badań przesiewowych, dostosowując go do indywidualnych potrzeb.

Choroby wymagające szczególnej uwagi

Jeśli którekolwiek z niżej wymienionych schorzeń występuje obecnie u pacjentki, pojawiło się niedawno i (lub) nasiliło się w czasie ciąży lub wcześniejszego leczenia hormonalnego, pacjentka wymaga wnikliwej obserwacji. Należy wziąć pod uwagę, że wymienione schorzenia mogą wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie leczenia produktem leczniczym Trisequens:

- mięśniaki macicy (włókniaki) lub endometrioza,
- czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz poniżej),
- czynniki ryzyka rozwoju nowotworów estrogenozależnych, np. rak piersi u krewnych pierwszego stopnia,
- nadciśnienie tętnicze,
- choroby wątroby (np. gruczolak wątroby),
- cukrzyca z powikłaniami naczyniowymi lub bez,
- kamica żółciowa,
- migrena lub (nasilone) bóle głowy,
- toczeń rumieniowaty układowy,
- hiperplazja endometrium w wywiadzie (patrz poniżej),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- otoskleroza.

Wskazania do natychmiastowego odstawienia produktu leczniczego

Zaleca się natychmiastowe odstawienie produktu leczniczego w następujących przypadkach:

- żółtaczkę lub zaburzenia czynności wątroby,
- istotne zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi,
- pojawianie się bólów głowy typu migrenowego,
- ciąża.

Hiperplazja i rak endometrium

U kobiet z zachowaną macicą ryzyko hiperplazji i raka endometrium zwiększa się w przypadku stosowania samych estrogenów przez dłuższy czas. Zaobserwowane zwiększone ryzyko raka endometrium wśród kobiet stosujących estrogeny ogólnoustrojowo w monoterapii jest od 2- do 12-krotnie większe niż u kobiet ich niestosujących, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki estrogenów (patrz punkt 4.8). Po zakończeniu leczenia ryzyko może pozostać podwyższone przez 10 lat od zakończenia leczenia.

Zastosowanie dodatkowo cyklicznie progestagenów przez co najmniej 10 dni w miesiącu/28 dniowego cyklu lub ciągłej złożonej estrogenowo-progestagenowej terapii u kobiet z zachowaną macicą, zapobiega nadmiernemu ryzyku związanemu ze stosowaniem estrogenów w monoterapii w HTZ.

Podczas pierwszych miesięcy leczenia mogą wystąpić krwawienia lub plamienia. Jeżeli krwawienia lub plamienia utrzymują się po pierwszych miesiącach leczenia, wystąpią po jakimś czasie od rozpoczęcia leczenia lub utrzymują się po jego zakończeniu, należy dokładnie zdiagnozować przyczynę krwawienia wykonując biopsję endometrium w celu wykluczenia nowotworu.

Rak piersi

Wszystkie dane potwierdzają zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi u kobiet przyjmujących HTZ w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu, co zależy od czasu trwania HTZ.

Randomizowane, kontrolowane placebo badanie Women's Health Initiative study (WHI) oraz metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych zgodnie potwierdzają zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet przyjmujących skojarzoną estrogenowo-progestagenową HTZ, co uwidacznia się po około 3 (1-4) latach (patrz punkt 4.8).

Wyniki szeroko zakrojonej metaanalizy wykazały, że po zaprzestaniu terapii dodatkowe ryzyko z czasem maleje, a czas powrotu do poziomu początkowego zależy od czasu trwania HTZ. Jeśli HTZ trwała ponad 5 lat, ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej.

HTZ, zwłaszcza złożone leczenie estrogenowo-progestagenowe, zwiększa gęstość piersi w obrazie mammograficznym i może w niekorzystny sposób wpływać na radiologiczne wykrycie raka piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje znacznie rzadziej niż nowotwór piersi.

Z danych epidemiologicznych z dużej metaanalizy wynika nieznacznie zwiększone ryzyko, które uwidacznia się w ciągu 5 lat stosowania i zmniejsza się w czasie po odstawieniu tych środków u kobiet przyjmujących HTZ w postaci samych estrogenów lub skojarzenia estrogenów i progestagenów.

Z niektórych innych badań, w tym badania WHI, wynika, że stosowanie skojarzonej HTZ może wiązać się z podobnym lub nieznacznie mniejszym ryzykiem (patrz punkt 4.8).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnie większym ryzykiem rozwoju żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego typu zaburzeń jest większe w pierwszym roku stosowania HTZ niż w późniejszym okresie (patrz punkt 4.8).

U pacjentek z rozpoznaną skłonnością do zakrzepicy istnieje większe ryzyko ŻChZZ i stosowanie HTZ może zwiększyć to ryzyko. U tych pacjentek HTZ jest przeciwwskazana (patrz punkt 4.3).

Uznane czynniki ryzyka ŻChZZ to: ogólnoustrojowe stosowanie estrogenów, starszy wiek, rozległe zabiegi chirurgiczne, długotrwałe unieruchomienie, otyłość (wskaźnik masy ciała - BMI > 30 kg/m² pc.), ciąża lub okres poporodowy, toczень rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i rak. Nie ma zgodnego poglądu na wpływ żyłaków na przebieg ŻChZZ.

Tak, jak u wszystkich pacjentek w okresie pooperacyjnym należy rozważyć zastosowanie leczenia profilaktycznego w celu zapobiegania ŻChZZ. W przypadku, gdy długotrwałe unieruchomienie jest związane z planową operacją, okresowe odstawienie HTZ na 4 do 6 tygodni przed operacją jest zalecane. Wznowienie leczenia powinno nastąpić po pełnym uruchomieniu pacjentki.

U kobiet bez ŻChZZ w wywiadzie, ale z ŻChZZ w wywiadzie u krewnych pierwszego stopnia w młodym wieku, może zostać zaproponowane badanie przesiewowe po starannym rozważeniu jego ograniczeń (jedynie część zaburzeń jest wykrywana w czasie badania przesiewowego).

Jeśli zidentyfikowano zaburzenie o typie skłonności do zakrzepicy, inne niż ŻChZZ u członków rodziny lub jeśli zaburzenie jest ciężkie (np. niedobory antytrombiny, białka S lub białka C, lub łączne występowanie tych zaburzeń) HTZ jest przeciwwskazana.

U kobiet stosujących przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwie konieczne jest staranne rozważenie stosunku korzyści do ryzyka zastosowania HTZ.

Jeżeli ŻChZZ rozwija się po rozpoczęciu leczenia, produkt leczniczy należy odstawić. Należy poinformować pacjentki o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia

objawów mogących świadczyć o rozwoju ŻChZZ (tzn. bolesny obrzęk kończyny dolnej, nagły ból w klatce piersiowej, duszność).

Choroba naczyń wieńcowych

Brak dowodów pochodzących z randomizowanych badań z grupą kontrolną, na występowanie wpływu chroniącego przed zawałem serca u kobiet z lub bez rozpoznanej choroby wieńcowej, które stosowały złożoną estrogenowo-progestagenową lub wyłącznie estrogenową HTZ. Względne ryzyko choroby wieńcowej w trakcie stosowania złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ jest nieznacznie zwiększone. W związku z tym, że wyjściowe całkowite ryzyko choroby wieńcowej jest silnie związane z wiekiem, to liczba dodatkowych przypadków choroby wieńcowej występujących z powodu stosowania estrogenowo-progestagenowej HTZ jest bardzo mała u zdrowych kobiet, u których od menopauzy upłynął krótki czas, ale wzrasta wraz z wiekiem.

Udar niedokrwienny mózgu

Złożona terapia estrogenowo-progestagenowa i wyłącznie estrogenowa, stosowane ogólnoustrojowo, są związane z 1,5-krotnym wzrostem ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu. Względne ryzyko nie ulega zmianie wraz z wiekiem lub czasem od wystąpienia menopauzy. Jednakże, w związku z tym, że ryzyko udaru mózgu jest silnie związane z wiekiem, to całkowite ryzyko udaru mózgu u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.8).

Inne stany

Estrogeny mogą zwiększać retencję płynów w organizmie, co oznacza, że pacjentki z niewydolnością krążenia lub niewydolnością nerek wymagają szczególnej kontroli.

Kobiety ze zdiagnozowaną wcześniej hipertrójglicydemią powinny być ściśle monitorowane podczas stosowania estrogenów lub produktów złożonych w HTZ, z uwagi na rzadkie przypadki znacznie zwiększonego stężenia trójglicerydów w osoczu prowadzącego do zapalenia trzustki, stwierdzonego w tej grupie pacjentek.

Estrogeny egzogenne mogą wywoływać albo zaostrzać objawy dziedzicznego i nabytego obrzęku naczynioruchowego.

Estrogeny powodują zwiększenie stężenia globuliny wiążącej hormon tarczycy (TBG) prowadzące do zwiększenia całkowitego stężenia krążącego hormonu tarczycy, mierzonego za pomocą takich parametrów jak jod związany z białkiem (PBI), stężenia T4 (oceniane metodą chromatografii kolumnowej lub radioimmunologiczną) lub T3 (ocenianego metodą radioimmunologiczną). Wychwył T3 na żywicy jest zmniejszony, co odzwierciedla zwiększenie stężenia TBG. Stężenie niezwiązanego T3 i T4 pozostaje bez zmian. Zwiększenie stężenia w osoczu innych białek wiążących, np. globuliny wiążącej kortykosteroidy (CBG), globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG), prowadzi do zwiększenia odpowiednio stężenia krążących kortykosteroidów i hormonów płciowych. Stężenie niezwiązanych lub czynnych biologicznie hormonów pozostaje bez zmian. Stężenie innych białek osocza może być zwiększone (substraty układu angiotensynogen/renina, α 1-antytrypsyna i ceruloplazmina).

HTZ nie wpływa na poprawę funkcji poznawczych. Dostępne są dane dotyczące prawdopodobnego ryzyka demencji u kobiet, które rozpoczynają stosowanie ciągłej złożonej lub wyłącznie estrogenowej HTZ w wieku powyżej 65 lat.

Zwiększenie aktywności AIAT

Podczas badań klinicznych z udziałem pacjentek poddawanych leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) z zastosowaniem terapii skojarzonych, złożonych z określonych substancji czynnych (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru) u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, np.

złożone hormonalne środki antykoncepcyjne, istotnie częściej niż u kobiet leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Ponadto, również w grupie pacjentek leczonych glekaprewirem/pibrentaswirem obserwowano zwiększenie aktywności AlAT u kobiet stosujących leki zawierające etynyloestradiol, np. złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz była podobna jak u pacjentek nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.5.

Substancje pomocnicze

Tabletki Trisequens zawierają laktozę jednowodną, dlatego pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Trisequens zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Metabolizm estrogenów i progestagenów może być zwiększony w przypadku równoczesnego podawania substancji określanych jako induktory enzymów wątrobowych, w szczególności enzymów cytochromu P-450, do których zalicza się produkty lecznicze przeciwpadaczkowe (fenobarbital, fenytoina, karbamazepina) i produkty lecznicze przeciwbakteryjne (ryfampicyna, ryfabutyna, newirapina, efawirenz).

Rytonawir, telaprewir i nelfinawir, chociaż są znane jako silne inhibitory enzymów wątrobowych, podane jednocześnie z hormonami płciowymi wykazują właściwości indukujące. Produkty ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą indukować metabolizm estrogenów i progestagenów.

Zwiększenie metabolizmu estrogenów i progestagenów może prowadzić klinicznie do zmniejszenia ich działania i zmian w profilu krwawień.

Interakcje farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych w przypadku jednoczesnego podawania środków antykoncepcyjnych zawierających etynyloestradiol i terapii skojarzonych złożonych z określonych substancji czynnych stosowanych w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus wirusowego zapalenia wątroby typu C (ombitaswir/parytaprewir/rytonawir w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru; glekaprewir/pibrentaswir) istotnie częściej niż u pacjentek leczonych wyłącznie przeciwwirusowymi substancjami czynnymi występowało zwiększenie aktywności AlAT do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy. Z kolei w przypadku stosowania innych estrogenów, takich jak estradiol i walerianian estradiolu częstość występowania zwiększonego stężenia aminotransferaz była podobna jak u kobiet nieprzyjmujących żadnych estrogenów. Jednak z powodu ograniczonej liczby kobiet, które stosowały inne produkty lecznicze zawierające estrogen łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą ombitaswiru/parytaprewiru/rytonawiru w skojarzeniu z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, a także łącznie ze schematem leczenia skojarzonego za pomocą glekaprewiru/pibrentaswiru, należy zachować ostrożność. Patrz punkt 4.4.

Produkty lecznicze hamujące aktywność enzymów wątrobowych, np. ketokonazol, mogą zwiększać stężenie substancji czynnych produktu leczniczego Trisequens we krwi.

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny może powodować zwiększenie stężenia cyklosporyny, kreatyniny i aktywności transaminaz we krwi w związku ze zmniejszonym metabolizmem cyklosporyny w wątrobie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę lub laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Trisequens nie jest wskazane w okresie ciąży.

Jeżeli w czasie stosowania produktu leczniczego Trisequens zostanie stwierdzona ciąża, leczenie należy natychmiast przerwać.

Dane kliniczne dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży wykazują niekorzystny wpływ noretysteronu na płód. Podczas stosowania większych dawek niż stosowane w antykoncepcji i HTZ obserwowano maskulinizację płodów żeńskich.

Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań epidemiologicznych u kobiet w ciąży, które w sposób niezamierzony przyjmowały estrogeny i progestageny, wskazują na brak działania teratogennego i toksycznego na płód.

Karmienie piersią

Stosowanie produktu leczniczego Trisequens nie jest wskazane w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ produktu leczniczego Trisequens na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Doświadczenie kliniczne

W badaniach klinicznych przeprowadzonych z wykorzystaniem produktu leczniczego Trisequens najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były krwawienia z dróg rodnych i ból lub tkliwość piersi, zgłaszane przez około 10% do 20% pacjentek. Krwawienie z dróg rodnych zazwyczaj występowało podczas pierwszych miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Ból piersi zazwyczaj ustępował po kilku miesiącach leczenia. W tabeli poniżej podano wszystkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w randomizowanych badaniach klinicznych, które występowały u pacjentek stosujących produkt leczniczy Trisequens lub podobne produkty lecznicze stosowane w HTZ z częstością większą niż w grupie placebo i które w ogólnej ocenie mogą być związane z leczeniem.

| Klasyfikacja układów i narządów | Bardzo często (≥ 1/10) | Często (≥ 1/100 do < 1/10) | Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100) | Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000) |
|--|-----------------------------------|--|--|---|
|--|-----------------------------------|--|--|---|

| | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | | kandydoza narządów rodnych lub zapalenie pochwy; patrz także <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i> | | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | | | nadwrażliwość; patrz także <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i> | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | | zatrzymanie płynów; patrz także <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i> | | |
| Zaburzenia psychiczne | | depresja lub nasilenie depresji | nerwowość | |
| Zaburzenia układu nerwowego | | ból głowy, migrena lub nasilenie migreny | | |
| Zaburzenia naczyniowe | | | zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych | zatorowość płucna zakrzepowe zapalenie żył głębokich |
| Zaburzenia żołądka i jelit | | nudności ból i wzdęcia brzucha lub dyskomfort w jamie brzusznej | wzdęcia z oddawaniem wiatrów lub wzdęcia | |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | łysienie, nadmierne owłosienie lub trądzik świąd lub pokrzywka | |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości | | ból pleców kurcze mięśni kończyn dolnych | | |

| | | | | |
|--|---|--|--|--|
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | ból lub tkliwość piersi nieregularna miesiączka lub obfite krwawienia miesięczne | obrzęk lub powiększenie piersi powiększenie mięśniaków macicy (włókniaków) lub ponowne ich wystąpienie lub mięśniaki macicy (włókniaki) | hiperplazja endometrium bolesne miesiączkowanie, patrz także ból pleców w <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości oraz w ból brzucha w Zaburzenia żołądka i jelit</i> | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | obrzęki obwodowe | brak skuteczności produktu leczniczego | |
| Badania diagnostyczne | | zwiększenie masy ciała | | |

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Do wymienionych powyżej działań niepożądanych należy dodać opisane poniżej, które zgłaszane były spontanicznie i ich wystąpienie jest lub może być związane ze stosowaniem produktu leczniczego Trisequens.

Częstość zgłaszanych spontanicznych działań niepożądanych jest bardzo rzadka (< 1/10 000, nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)). Doświadczenie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu może być niedoszacowane z powodu zbyt rzadkiego zgłaszania nieistotnych klinicznie i dobrze znanych działań niepożądanych. Przedstawiona częstość ich występowania powinna być interpretowana z uwzględnieniem tego faktu:

- nowotwory łagodne i złośliwe (włączając torbiele i polipy): rak endometrium;
- zaburzenia układu immunologicznego: uogólnione reakcje nadwrażliwości (np. reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny);
- zaburzenia psychiczne: bezsenność, niepokój, zmniejszone libido, zwiększone libido;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, udar;
- zaburzenia oka: zaburzenia widzenia;
- zaburzenia serca: zawał mięśnia sercowego;
- zaburzenia naczyniowe: nasilenie nadciśnienia;
- zaburzenia żołądka i jelit: dyspepsja, wymioty;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: choroba pęcherzyka żółciowego, kamica żółciowa, nasiloną kamica żółciowa, nawracająca kamica żółciowa;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łojotok, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: hiperplazja endometrium, świąd sromu i pochwy;
- badania diagnostyczne: zmniejszenie masy ciała, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi.

Inne działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem innego leczenia estrogenowo-progestagenowego:

- choroby skóry i tkanki podskórnej: łysienie, ostuda, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, plamica naczyniowa;
- prawdopodobnie demencja w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko raka piersi

Zgłoszono 2-krotnie zwiększone ryzyko rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone estrogenowo-progestagenowe leczenie przez więcej niż 5 lat.

Zwiększenie ryzyka u kobiet stosujących same estrogeny jest mniejsze niż w przypadku pacjentek stosujących leczenie skojarzone estrogen-progestagen.

Poziom ryzyka zależy od długości stosowania HTZ (patrz punkt 4.4).

Ryzyko całkowite oszacowane na podstawie wyników największego badania randomizowanego z grupą kontrolną przyjmującą placebo (WHI) i największej metaanalizy prospektywnych badań przedstawiono poniżej.

Największa metaanaliza prospektywnych badań epidemiologicznych

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek na początku HTZ (lata) | Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 5 lat (50-54 lata)* | Współczynnik ryzyka | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 5 latach |
|---|--|---------------------|--|
| HTZ estrogenowa | | | |
| 50 | 13,3 | 1,2 | 2,7 |
| Skojarzenie estrogen-progestagen | | | |
| 50 | 13,3 | 1,6 | 8,0 |
| * Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać. | | | |

Oszacowane dodatkowe ryzyko raka piersi po 10 latach leczenia u kobiet z BMI równym 27 (kg/m²)

| Wiek na początku HTZ (lata) | Zapadalność na 1000 kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ, w okresie 10 lat (50-59 lat)* | Współczynnik ryzyka | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ po 10 latach |
|---|--|---------------------|---|
| HTZ estrogenowa | | | |
| 50 | 26,6 | 1,3 | 7,1 |
| Skojarzenie estrogen-progestagen | | | |
| 50 | 26,6 | 1,8 | 20,8 |
| * Na podstawie wyjściowej zapadalności w Anglii w 2015 r. u kobiet z BMI równym 27 (kg/m ²). Uwaga: Ponieważ częstość występowania raka piersi różni się w poszczególnych państwach UE, liczba dodatkowych przypadków raka piersi także będzie się proporcjonalnie zmieniać. | | | |

Amerykańskie badania WHI – dodatkowe ryzyko raka piersi po 5 latach stosowania HTZ

| Zakres wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet | Współczynnik ryzyka | Dodatkowe przypadki na |
|---------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|
|---------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|

| | w ramieniu placebo w okresie 5 lat | i 95% CI | 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI) |
|---|---------------------------------------|---------------|---|
| Wyłącznie estrogenowa HTZ (skoniugowane estrogeny końskie) | | | |
| 50-79 | 21 | 0,8 (0,7-1,0) | -4 (-6-0)* |
| Złożona estrogenowo-progestagenowa (skoniugowane estrogeny końskie + octan medroksyprogesteronu)** | | | |
| 50-79 | 17 | 1,2 (1,0-1,5) | 4 (0-9) |
| * Badanie WHI u kobiet po usunięciu macicy, które nie wykazało zwiększonego ryzyka raka piersi. ** W przypadku ograniczenia analizy do kobiet, które nie stosowały HTZ przed badaniem, ryzyko nie zwiększyło się w czasie pierwszych 5 lat leczenia. Po 5 latach ryzyko było większe niż u kobiet nie stosujących HTZ. | | | |

Ryzyko raka endometrium

Ryzyko raka endometrium wynosi 5 na każde 1000 kobiet z zachowaną macicą, które nie stosują HTZ.

U kobiet z zachowaną macicą stosowanie wyłącznie estrogenowej HTZ nie jest zalecane ze względu na zwiększone ryzyko raka endometrium (patrz punkt 4.4).

W zależności od długości stosowania wyłącznie estrogenów i dawki estrogenu, zwiększenie ryzyka raka endometrium w badaniach epidemiologicznych różni się i wynosi od 5 do 55 dodatkowych zdiagnozowanych przypadków na każde 1000 kobiet w wieku od 50 do 65 lat.

Dodanie progestagenu do leczenia wyłącznie estrogenowego, przez co najmniej 12 dni w cyklu zapobiega temu zwiększonemu ryzyku. W badaniu Million Women Study stosowanie przez 5 lat złożonej (sekwencyjnej lub ciągłej) HTZ nie zwiększa ryzyka raka endometrium (RR 1,0; 0,8-1,2).

Nowotwór jajnika

Stosowanie HTZ obejmującej jedynie estrogeny lub skojarzenie estrogenów z progestagenami wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem rozpoznania nowotworu jajnika (patrz punkt 4.4).

Metaanaliza 52 badań epidemiologicznych wykazała zwiększone ryzyko nowotworu jajnika u kobiet aktualnie stosujących HTZ w porównaniu do kobiet, które nigdy nie stosowały HTZ (RW 1,43%, 95% PU 1,31-1,56). U kobiet w wieku od 50 do 54 lat stosowanie HTZ przez 5 lat może spowodować 1 dodatkowe rozpoznanie na 2000 stosujących. Wśród kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u 2 na 2000 kobiet.

Ryzyko żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie HTZ jest związane z 1,3- do 3-krotnym zwiększeniem ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), np. zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej. Wystąpienie takiego zdarzenia jest bardziej prawdopodobne w pierwszym roku stosowania HTZ (patrz punkt 4.4). Wyniki badania WHI przedstawiono poniżej.

Badania WHI – dodatkowe ryzyko ŻChZZ w okresie 5 lat stosowania HTZ

| Zakres wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ |
|---------------------|---|---------------------------------|--|
| | | | |

| | w okresie 5 lat | | w okresie 5 lat (95% CI) |
|---|-----------------|---------------|-----------------------------|
| Doustna wyłącznie estrogenowa HTZ* | | | |
| 50-59 | 7 | 1,2 (0,6-2,4) | 1 (-3-10) |
| Doustna złożona estrogenowo-progestagenowa HTZ | | | |
| 50-59 | 4 | 2,3 (1,2-4,3) | 5 (1-13) |
| * Badanie u kobiet bez zachowanej macicy | | | |

Ryzyko choroby wieńcowej

Ryzyko choroby wieńcowej jest nieznacznie zwiększone u stosujących złożoną estrogenowo-progestagenową HTZ w wieku powyżej 60 lat (patrz punkt 4.4).

Ryzyko udaru niedokrwiennego

Leczenie wyłącznie estrogenowe i złożone estrogenowo-progestagenowe jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem względnego ryzyka udaru niedokrwiennego. Ryzyko udaru krwotocznego nie jest zwiększone podczas stosowania HTZ.

Względne ryzyko nie zależy od wieku czy czasu stosowania HTZ. Jednakże, wyjściowe ryzyko udaru jest silnie związane z wiekiem. Całkowite ryzyko udaru u kobiet stosujących HTZ wzrasta wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).

Połączone badania WHI – dodatkowe ryzyko udaru niedokrwiennego* w okresie 5 lat stosowania HTZ

| Zakres wieku (lata) | Przypadki na 1000 kobiet w ramieniu placebo w okresie 5 lat | Współczynnik ryzyka i 95% CI | Dodatkowe przypadki na 1000 kobiet stosujących HTZ w okresie 5 lat (95% CI) |
|---------------------|---|------------------------------|---|
| 50-59 | 8 | 1,3 (1,1-1,6) | 3 (1-5) |

* Nie różnicowano między udarem niedokrwiennym i krwotocznym.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności i wymioty. Stosuje się leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: progestageny i estrogeny, preparaty sekwencyjne do stosowania ciągłego. Kod ATC: G03FB05.

Estradiol: substancja czynna - 17 β -estradiol - jest identyczny pod względem chemicznym i biologicznym z ludzkim endogennym estradiolem. Uzupełnia niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie i łagodzi dolegliwości związane z okresem przekwitania.

Estrogeny zapobiegają utracie masy kostnej w okresie przekwitania lub po usunięciu jajników.

Noretysteronu octan: syntetyczny progestagen działający podobnie do progesteronu, naturalnego żeńskiego hormonu płciowego. Jako, że estrogeny wywierają proliferacyjny wpływ na endometrium, dlatego stosowanie samych estrogenów powoduje zwiększone ryzyko hiperplazji i raka endometrium. Zastosowanie dodatkowo progestagenów zmniejsza ryzyko hiperplazji endometrium u kobiet z zachowaną macicą.

Ustąpienie objawów menopauzalnych następuje w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

U 93% kobiet występowały regularne, trwające 3-4 dni krwawienia z odstawienia.

Niedobór estrogenów w okresie przekwitania wiąże się ze zwiększonym metabolizmem kości (obrotem kostnym) i w konsekwencji utratą masy kostnej. Wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości zależy od wielkości dawki. Zabezpieczenie przed rozwojem osteoporozy jest skuteczne tak długo, jak długo stosuje się leczenie. Po zakończeniu stosowania HTZ utrata masy kostnej wykazuje podobną dynamikę, jak u kobiet nieleczonych.

Dane pochodzące z badania WHI i z metaanalizy innych badań świadczą o tym, że stosowanie samych estrogenów w HTZ lub złożonej estrogenowo-progestagenowej HTZ u w miarę zdrowych kobiet, zmniejszyło ryzyko złamań w obrębie biodra, kręgow i innych złamań osteoporotycznych. HTZ może też zapobiegać złamaniom u kobiet z małą gęstością mineralną kości i (lub) z już obecną osteoporozą, ale doświadczenia kliniczne w tej dziedzinie są ograniczone.

Na podstawie pomiarów zawartości substancji mineralnych kości w przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że produkt leczniczy Trisequens jest skuteczny w zapobieganiu osteoporozie u kobiet po menopauzie. Po 2 latach leczenia gęstość mineralna masy kostnej zwiększyła się w przypadku kręgosłupa o 5,14%, a w przypadku stawu biodrowego o 3,21%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym postaci mikronizowanej 17 β -estradiolu następuje jego szybkie wchłanianie z przewodu pokarmowego. Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie i innych organach wewnętrznych, co powoduje maksymalne stężenie w osoczu wynoszące w przybliżeniu 44 pg/ml (zakres 30-53 pg/ml) w ciągu 6 godzin po przyjęciu 2 mg. Okres półtrwania 17 β -estradiolu wynosi około 18 godzin. Wiąże się on z SHBG (37%) i z albuminami (61%), a tylko około 1-2 % pozostaje w postaci niezwiązanej. Metabolizm 17 β -estradiolu przebiega głównie w wątrobie i jelitach, ale również w narządach docelowych prowadząc do powstania mniej aktywnych lub nieaktywnych metabolitów zawierających estron, katecholoestrogeny, wiele siarczanów i glukuronianów estrogenu. Estrogeny są wydzielane z żółcią, hydrolizowane i ponownie absorbowane (krążenie jelitowo-wątrobowe) oraz wydalane głównie z moczem w postaci nieaktywnej.

Po podaniu doustnym noretysteronu octanu następuje jego szybkie wchłanianie i przemiana do noretysteronu (NET). Następnie w efekcie pierwszego przejścia dochodzi do metabolizmu w wątrobie

i innych narządach wewnętrznych, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w przybliżeniu 9 ng/ml (zakres od 6 do 11 ng/ml) w czasie 1 godziny po przyjęciu 1 mg. Końcowy okres półtrwania NET wynosi około 10 godzin. Wiąże się on z SHBG (36%) i z albuminami (61%). Najważniejszymi metabolitami są izomery 5 α -dwuwodoro-noretysteronu i tetrahydro-noretysteronu, które są wydalane głównie z moczem w postaci siarczanów lub glukuronianów.

Właściwości farmakokinetyczne u osób starszych nie były badane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność estradiolu i noretysteronu octanu jest dobrze poznana. Brak jest jakichkolwiek innych danych istotnych dla lekarza zlecającego HTZ poza tymi opisanymi w odpowiednich rozdziałach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki niebieskiej, białej i czerwonej:

laktoza jednowodna
skrobia kukurydziana
hydroksypropyloceluloza
talk
magnezu stearynian

Skład otoczki niebieskiej tabletki:

hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
indygotyna (E132)
makrogol 400

Skład otoczki białej tabletki:

hypromeloza
triacetyna
talk

Skład otoczki czerwonej tabletki:

hypromeloza
talk
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce.

Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

28 tabletek (12 niebieskich, 10 białych i 6 czerwonych) w opakowaniu kalendarzykowym z polipropylenu umieszczonym w tekturowym pudełku.

Opakowanie kalendarzykowe zawierające 28 tabletek składa się z następujących trzech części:

- podstawy z kolorowego nieprzezroczystego polipropylenu,
- owalnej przykrywki z przezroczystego polistyrenu,
- centralnej tarczy z kolorowego nieprzezroczystego polistyrenu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3299

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 kwietnia 1994 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 22 lipca 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2022

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trisequens, 2 mg (niebieskie), 2 mg + 1 mg (białe), 1 mg (czerwone), tabletki powlekane estradiol + noretysteronu octan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Opakowanie zawiera:

12 niebieskich tabletek: 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego);

10 białych tabletek: 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 1 mg noretysteronu octanu;

6 czerwonych tabletek: 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę jako substancję pomocniczą. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3299

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę – Rp.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Trisequens

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC 05909990329915
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA OPAKOWANIA KALENDARZYKOWEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Trisequens, 2 mg (niebieskie), 2 mg + 1 mg (białe), 1 mg (czerwone), tabletki powlekane
estradiol (w postaci estradiolu półwodnego) + noretysteronu octan
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

28 tabletek powlekanych

6. INNE

12 niebieskich tabletek: 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego);
10 białych tabletek: 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 1 mg noretysteronu octanu;
6 czerwonych tabletek: 1 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).
Lek zawiera laktozę jednowodną.

7. WYTWÓRCA/PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Novo Nordisk A/S

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trisequens

2 mg (niebieskie), 2 mg + 1 mg (białe), 1 mg (czerwone), tabletki powlekane
estradiol + noretysteronu octan

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trisequens i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trisequens
3. Jak stosować lek Trisequens
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trisequens
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trisequens i w jakim celu się go stosuje

Trisequens to lek do stosowania w sekwencyjnej złożonej hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), przyjmowany codziennie bez przerw. Lek Trisequens jest stosowany u kobiet po menopauzie, u których upłynęło co najmniej 6 miesięcy od wystąpienia ostatniej naturalnej miesiączki.

Lek Trisequens zawiera 2 hormony: estrogen (estradiol) i progestagen (noretysteronu octan). Estradiol zawarty w leku Trisequens jest identyczny z estradiolem wytwarzanym przez jajniki u kobiet i jest klasyfikowany jako naturalny estrogen. Noretysteronu octan jest syntetycznym progestagenem, działającym podobnie do progesteronu – innego ważnego żeńskiego hormonu płciowego.

Lek Trisequens jest stosowany w celu:

złagodzenia objawów pojawiających się po menopauzie

W czasie menopauzy spada ilość estrogenów produkowanych w organizmie kobiety, co może powodować takie objawy jak uczucie gorąca na twarzy, szyi i klatce piersiowej („uderzenia gorąca”). Trisequens łagodzi te objawy po menopauzie. Lek Trisequens może zostać zalecony pacjentce tylko, gdy objawy znacznie utrudniają codzienne życie;

zapobiegania osteoporozie

Po menopauzie u niektórych kobiet rozwija się kruchość kości (osteoporoza). Wszystkie dostępne możliwości należy przedyskutować z lekarzem.

Jeśli pacjentka jest narażona na zwiększone ryzyko złamań z powodu osteoporozy i inne leki nie są odpowiednie, lek Trisequens można stosować w celu zapobiegania osteoporozie po menopauzie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w wieku powyżej 65 lat jest ograniczone.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trisequens

Wywiad lekarski i regularne badania lekarskie

Stosowanie HTZ niesie ze sobą ryzyko, które powinno być rozważone, kiedy pacjentka decyduje się czy zastosować hormonalną terapię zastępczą lub kontynuować jej stosowanie.

Doświadczenie w leczeniu kobiet w okresie przedwczesnej menopauzy (z powodu niewydolności jajników lub zabiegu chirurgicznego) jest ograniczone. Jeśli pacjentka przechodzi przedwczesną menopauzę ryzyko związane ze stosowaniem HTZ może się różnić. Należy porozmawiać z lekarzem.

Przed rozpoczęciem (lub wznowieniem) stosowania HTZ, lekarz powinien przeprowadzić wywiad lekarski, w tym rodzinny. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu badań, w tym badania piersi i (lub) badania ginekologicznego, jeśli są niezbędne.

Jeżeli pacjentka rozpocznie stosowanie leku Trisequens, powinna regularnie zgłaszać się na badania lekarskie (przynajmniej raz w roku). Podczas tych badań, powinna rozważyć z lekarzem korzyści i zagrożenia wynikające z kontynuacji stosowania leku Trisequens.

Pacjentka powinna regularnie przechodzić badania piersi, zgodnie z zaleceniami lekarza.

Kiedy nie stosować leku Trisequens

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z wymienionych poniżej schorzeń lub w razie wątpliwości **należy powiedzieć o tym lekarzowi** przed zastosowaniem leku Trisequens.

Nie należy rozpoczynać stosowania leku Trisequens, jeśli:

- pacjentka ma **uczulenie** (nadwrażliwość) na estradiol, noretysteronu octan lub którykolwiek z pozostałych składników leku Trisequens (wymienionych w punkcie 6. *Zawartość opakowania i inne informacje*);
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka piersi**;
- rozpoznano, występował w przeszłości lub podejrzewa się **raka błony śluzowej macicy** (rak endometrium) lub inny nowotwór estrogenozależny;
- występują **krwawienia z dróg rodnych niewiadomego pochodzenia**;
- występuje **nadmierny rozrost błony śluzowej macicy** (hiperplazja endometrium) i nie jest on leczony;
- rozpoznano lub występowały w przeszłości **zakrzepy krwi w żyłach** (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa), np. w żyłach kończyn dolnych (zakrzepica żył głębokich) lub płucach (zatorowość płucna);
- rozpoznano **zaburzenia krzepnięcia krwi** (takie jak niedobór białka C, białka S lub antytrombiny);
- rozpoznano lub występowały w przeszłości choroby wywołane przez zakrzepy krwi w tętnicach, takie jak **zawał mięśnia sercowego, udar** lub **dusznica bolesna**;
- rozpoznano lub występowała w przeszłości **choroba wątroby**, a wyniki testów czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych;
- występuje **rzadka**, dziedziczna **choroba krwi - porfiria**.

Jeżeli którykolwiek z wyżej wymienionych stanów pojawi się po raz pierwszy podczas stosowania leku Trisequens, należy przerwać jego stosowanie i skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza o występowaniu w przeszłości któregokolwiek z wymienionych poniżej schorzeń, gdyż mogą one wystąpić ponownie lub nasilić się w czasie stosowania leku Trisequens. W takim przypadku lekarz może stwierdzić, że pacjentka wymaga częstszego monitorowania:

- mięśniaki macicy (włókniaki macicy),
- rozrost błony śluzowej macicy poza jamą macicy (endometrioza) lub nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) w wywiadzie,
- czynniki zwiększające ryzyko zakrzepów krwi (patrz *Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)*),
- czynniki zwiększające ryzyko nowotworów estrogenozależnych (takie jak rak piersi u matki, siostry lub babki),
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi,

- choroba wątroby, np. łagodny nowotwór wątroby,
- cukrzyca,
- kamica żółciowa,
- migrena lub silne bóle głowy,
- choroba układu immunologicznego mająca wpływ na wiele narządów (toczeń rumieniowaty układowy),
- padaczka,
- astma oskrzelowa,
- choroba ucha prowadząca do stopniowej utraty słuchu (otoskleroza),
- wysokie stężenie tłuszczów (trójglicerydów) we krwi,
- zatrzymywanie płynów spowodowane zaburzoną czynnością serca lub nerek,
- dziedziczny i nabyty obrzęk naczynioruchowy,
- nietolerancja laktozy.

W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ należy **przerwać stosowanie leku Trisequens i natychmiast skontaktować się z lekarzem:**

- jeśli wystąpi którekolwiek ze schorzeń wymienionych w punkcie *Kiedy nie stosować leku Trisequens*,
- jeśli skóra lub białkówki oczu żółkną (żółtaczka) co może być objawem zaburzeń czynności wątroby,
- jeśli wystąpi obrzęk twarzy, języka i (lub) gardła, i (lub) trudności z przełykaniem albo pokrzywka, jednocześnie z utrudnionym oddychaniem, które wskazują na obrzęk naczynioruchowy,
- jeśli wystąpi znaczące zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (objawami mogą być: ból głowy, zmęczenie i zawroty głowy),
- jeśli po raz pierwszy pojawi się ból głowy typu migrenowego,
- jeśli zostanie stwierdzona ciąża,
- jeśli wystąpią objawy zakrzepu krwi, takie jak:
 - bolesny obrzęk i zaczerwienienie kończyn dolnych,
 - nagły ból w klatce piersiowej,
 - trudności w oddychaniu.

W celu uzyskania dodatkowych informacji patrz punkt *Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)*.

Uwaga: Trisequens nie jest środkiem antykoncepcyjnym. Jeżeli minęło mniej niż 12 miesięcy od momentu wystąpienia ostatniej miesiączki lub pacjentka jest w wieku poniżej 50 lat, może być konieczne zastosowanie dodatkowej metody zapobiegania ciąży. Należy porozmawiać z lekarzem.

HTZ i rak

Nadmierny rozrost błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i rak błony śluzowej macicy (rak endometrium)

Stosowanie wyłącznie estrogenów w HTZ zwiększa ryzyko nadmiernego rozrostu błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium) i raka błony śluzowej macicy (rak endometrium). Progesteron w leku Trisequens pomaga zmniejszyć to dodatkowe ryzyko.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 65 lat z zachowaną macicą i niestosujących HTZ, średnio u 5 na 1000 zostanie zdiagnozowany rak endometrium.

U kobiet w wieku od 50 do 65 lat z zachowaną macicą i stosujących wyłącznie estrogeny w HTZ, w zależności od czasu trwania leczenia i dawki przyjmowanych estrogenów, u 10 do 60 na 1000 kobiet zostanie zdiagnozowany rak endometrium (tzn. od 5 do 55 dodatkowych przypadków).

Niespodziewane krwawienia

W czasie stosowania leku Trisequens występuje comiesięczne krwawienie (zwane krwawieniem z odstawienia). Jednakże, jeśli pojawiają się dodatkowe niespodziewane krwawienia lub krople krwi (plamienie), które:

- utrzymują się w czasie dłuższym niż przez pierwsze 6 miesięcy,
 - wystąpią po stosowaniu leku Trisequens przez dłużej niż 6 miesięcy,
 - utrzymują się pomimo zaprzestania stosowania leku Trisequens,
- należy skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to możliwe.

Rak piersi

Dane potwierdzają, że przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) w postaci skojarzenia estrogenu i progestagenu lub samego estrogenu zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi. Dodatkowe ryzyko zależy od tego, jak długo pacjentka stosuje HTZ. To dodatkowe ryzyko ujawnia się po 3 latach stosowania HTZ. Po zakończeniu HTZ dodatkowe ryzyko będzie się z czasem zmniejszać, ale ryzyko może się utrzymywać przez 10 lat lub dłużej, jeśli HTZ trwała ponad 5 lat.

Porównanie

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 13 do 17 na 1000 kobiet w okresie 5 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 16–17 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 0 do 3 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 lat, które rozpoczną pięcioletnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 21 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 4 do 8 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku od 50 do 59 lat, które nie stosują HTZ, rak piersi zostanie rozpoznany u średnio 27 na 1000 kobiet w okresie 10 lat.

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 34 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 7 przypadków).

W przypadku kobiet w wieku 50 lat, które rozpoczną 10-letnią estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba zachorowań wyniesie 48 na 1000 pacjentek (tj. dodatkowe 21 przypadków).

Należy regularnie badać piersi. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku zauważenia którejkolwiek ze zmian:

- zapadanie się skóry,
- zmiany brodawki sutkowej,
- obecność guzków, które są widoczne lub wyczuwalne.

Dodatkowo, zaleca się wykonywanie przesiewowych badań mammograficznych zgodnie z zaleceniami lekarza. Przed badaniem należy poinformować pielęgniarkę lub osobę z personelu medycznego, która przeprowadza badanie rentgenowskie, o stosowaniu hormonalnej terapii zastępczej z uwagi na fakt, że lek ten może zwiększać gęstość piersi, co z kolei może wpłynąć na wynik badania mammograficznego. Nie wszystkie guzki mogą zostać wykryte podczas badania mammograficznego w miejscach zwiększonej gęstości piersi.

Nowotwór jajnika

Nowotwór jajnika występuje rzadko - znacznie rzadziej, niż nowotwór piersi. Stosowanie HTZ obejmującej tylko estrogeny lub skojarzenie estrogenów i progestagenów wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem nowotworu jajnika.

Ryzyko nowotworu jajnika zależy od wieku. Na przykład u kobiet w wieku od 50 do 54 lat, które nie stosują HTZ, nowotwór jajnika zostanie rozpoznany w okresie 5 lat u około 2 na 2000 kobiet. U kobiet, które przyjmowały HTZ przez 5 lat, wystąpi u około 3 kobiet na 2000 stosujących (tj. około 1 dodatkowy przypadek).

Wpływ HTZ na serce i krążenie

Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Ryzyko **zakrzepów krwi w żyłach** jest od 1,3- do 3-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących, zwłaszcza w pierwszym roku stosowania.

Zakrzepy krwi mogą stanowić zagrożenie i jeśli przemieszczą się do płuc, mogą powodować ból w klatce piersiowej, duszność, utratę przytomności, a nawet śmierć.

Ryzyko zakrzepów krwi w żyłach jest większe, jeżeli pacjentka jest w starszym wieku oraz w przypadku wystąpienia poniższych czynników. Należy poinformować lekarza, jeśli:

- pacjentka nie może chodzić przez dłuższy czas z powodu poważnych zabiegów chirurgicznych, urazu lub choroby (patrz punkt 3. *Jeśli planowana jest operacja*);
- występuje otyłość (wskaźnik masy ciała – WMC > 30 kg/m² pc.);
- występują zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, które wymagają długotrwałego przyjmowania leków zapobiegających powstawaniu zakrzepów krwi;
- u kogokolwiek z bliskiej rodziny dochodziło w przeszłości do powstawania zakrzepów krwi w kończynach dolnych, płucach lub innych narządach;
- występuje toczeń rumieniowaty układowy;
- u pacjentki zdiagnozowano raka.

Jeśli wystąpią objawy zakrzepów krwi, patrz *W przypadku wystąpienia poniższych schorzeń podczas stosowania HTZ należy przerwać stosowanie leku Trisequens i natychmiast skontaktować się z lekarzem.*

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, liczbę przypadków zakrzepów krwi w żyłach w ciągu 5 lat szacuje się na 4 do 7 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie od 9 do 12 na 1000 kobiet (tzn. 5 dodatkowych przypadków).

Choroba naczyń wieńcowych (zawał serca)

Nie ma dowodów, że HTZ pomaga zapobiegać zawałowi serca.

U kobiet w wieku powyżej 60 lat stosujących estrogenowo-progestagenową HTZ występuje nieznacznie większe ryzyko rozwoju choroby wieńcowej niż u kobiet niestosujących HTZ.

Udar niedokrwienny mózgu

Ryzyko udaru mózgu jest około 1,5-krotnie większe u kobiet stosujących HTZ w porównaniu do niestosujących. Liczba dodatkowych przypadków udaru spowodowanych stosowaniem HTZ będzie się zwiększać wraz z wiekiem.

Porównanie

U kobiet w wieku od 50 do 59 lat niestosujących HTZ, średnio liczbę przypadków wystąpienia udaru w ciągu 5 lat szacuje się na 8 na 1000 kobiet.

Natomiast u kobiet w wieku od 50 do 59 lat stosujących HTZ, liczba przypadków w ciągu 5 lat wyniesie 11 na 1000 kobiet (tzn. 3 dodatkowe przypadki).

Inne stany

HTZ nie zapobiega utracie pamięci. Ryzyko utraty pamięci może być w pewnym stopniu większe u kobiet, które rozpoczęły stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat. W takim przypadku należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Trisequens a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na skuteczność działania leku Trisequens, co może prowadzić do nieregularnych krwawień. Dotyczy to leków wymienionych poniżej:

- leki **przeciwpadaczkowe** (takie jak: fenobarbital, fenytoina i karbamazepina);
- leki **przeciwgruźlicze** (takie jak: ryfampicyna i ryfabutyna);

- leki stosowane w **zakażeniach wirusem HIV** (takie jak: newirapina, efawirenz, rytonawir i nelfinawir);
- produkty ziołowe zawierające ziele **dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*).

Inne leki mogące zwiększać działanie leku Trisequens:

- leki zawierające **ketokonazol** (lek przeciwgrzybiczy).

Leki stosowane w wirusowym zapaleniu wątroby typu C (HCV; np. schemat leczenia skojarzonego ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem albo bez dazabuwiru, jak również schemat glekaprewir/pibrentaswir) mogą powodować zwiększenie wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby (zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AlAT) u kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające etynyloestradiol. Lek Trisequens zawiera estradiol, nie etynyloestradiol. Nie wiadomo, czy podczas stosowania leku Trisequens łącznie z tym schematem leczenia skojarzonego przeciwko HCV może wystąpić zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego AlAT. Lekarz udzieli pacjentce porady na ten temat.

Lek Trisequens może mieć wpływ na równoczesne leczenie cyklosporyną.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjentka planuje stosować, w tym o lekach wydawanych bez recepty, lekach roślinnych lub innych naturalnych produktach.

Badania laboratoryjne

W przypadku konieczności wykonania badania krwi, należy poinformować lekarza lub personel laboratorium o stosowaniu leku Trisequens, ponieważ może on wpływać na wyniki niektórych badań.

Stosowanie leku Trisequens z jedzeniem i piciem

Tabletki mogą być przyjmowane zarówno z jedzeniem i piciem, jak i bez.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża: lek Trisequens jest przeznaczony do stosowania wyłącznie u kobiet po menopauzie. W przypadku stwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Trisequens i skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią: nie należy przyjmować leku Trisequens w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieznany jest wpływ leku Trisequens na prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Trisequens

Lek Trisequens zawiera laktozę jednowodną. Jeżeli stwierdzono u pacjentki nietolerancję niektórych cukrów, pacjentka powinna skontaktować się lekarzem przed przyjęciem leku Trisequens.

Lek Trisequens zawiera sól

Lek Trisequens zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Trisequens

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

U kobiet, które nie stosują innej hormonalnej terapii zastępczej, leczenie lekiem Trisequens można rozpocząć w dowolnym dniu. Kobiety stosujące dotychczas inną hormonalną terapię zastępczą powinny skontaktować się z lekarzem w celu ustalenia terminu rozpoczęcia leczenia lekiem Trisequens.

Należy przyjmować jedną tabletkę na dobę, w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

Każde opakowanie zawiera 28 tabletek.

Dni 1 – 12 **Należy przyjmować jedną niebieską** tabletkę codziennie przez 12 dni.

Dni 13 – 22 **Należy przyjmować jedną białą** tabletkę codziennie przez 10 dni.

Dni 23 – 28 **Należy przyjmować jedną czerwoną** tabletkę codziennie przez 6 dni.

Tabletki należy przyjmować popijając wodą.

Po zakończeniu opakowania należy kontynuować leczenie bez przerwania, rozpoczynając kolejne opakowanie leku. W trakcie przyjmowania czerwonych tabletek dochodzi zwykle do krwawienia przypominającego miesiączkę (okres).

Instrukcja stosowania opakowania kalendarzykowego znajduje się na końcu niniejszej ulotki, w części zatytułowanej INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA.

Lekarz powinien przepisać pacjentce możliwie najmniejszą dawkę do stosowania przez możliwie najkrótszy czas zapewniającą zmniejszenie objawów. Jeśli pacjentka uważa, że dawka leku jest za duża lub za mała powinna skonsultować się z lekarzem.

Należy poinformować lekarza, jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie wystąpi zadowalające złagodzenie objawów. Leczenie powinno trwać tylko do czasu, dopóki korzyści z nim związane przewyższają ryzyko.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Trisequens

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Trisequens, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Przedawkowanie leku Trisequens może spowodować nudności lub wymioty.

Pominięcie zastosowania dawki leku Trisequens

Jeżeli pacjentka zapomniała przyjąć tabletkę o zwykłej porze, powinna ją zażyć w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli upłynęło więcej niż 12 godzin, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze następnego dnia. Nie należy stosować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Pominięcie dawki może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia dodatkowego krwawienia lub plamienia.

Przerwanie stosowania leku Trisequens

Chęć zaprzestania stosowania leku Trisequens, należy zgłosić lekarzowi. Będzie on mógł wyjaśnić skutki przerwania leczenia i omówić inne możliwe formy terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli planowana jest operacja

Jeśli u pacjentki planuje się wykonanie operacji, powinna ona powiedzieć chirurgowi, że przyjmuje lek Trisequens. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Trisequens na 4 do 6 tygodni przed operacją, aby zmniejszyć ryzyko zakrzepu krwi (patrz punkt 2. *Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)*). Przed ponownym rozpoczęciem stosowania leku Trisequens należy skonsultować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U kobiet stosujących HTZ występuje zwiększone ryzyko rozwoju następujących chorób, w porównaniu do kobiet niestosujących HTZ:

- rak piersi;
- nadmierny rozrost lub rak błony śluzowej macicy (hiperplazja endometrium lub rak);
- rak jajnika;
- zakrzepy krwi w żyłach nóg lub płucach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa);
- choroba wieńcowa;
- udar mózgu;
- prawdopodobnie utrata pamięci, jeśli rozpoczęto stosowanie HTZ w wieku powyżej 65 lat.

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz punkt 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trisequens.*

Nadwrażliwość (uczulenie); niezbyt częste działanie niepożądane – dotyczy od 1 do 10 kobiet na 1000.

Chociaż nadwrażliwość (uczulenie) jest niezbyt częstym działaniem niepożądanym, może ono wystąpić. Objawem nadwrażliwości (uczulenia) może być jeden lub więcej z następujących objawów: pokrzywka, świąd, obrzęk, trudności w oddychaniu, niskie ciśnienie krwi (błada i chłodna skóra, szybkie bicie serca), zawroty głowy, pocenie się, które mogą być objawami reakcji anafilaktycznej i (lub) wstrząsu anafilaktycznego. Jeżeli którykolwiek z wymienionych wyżej objawów pojawi się, **należy zaprzestać przyjmowania leku Trisequens i natychmiast wezwać pomoc lekarską.**

Bardzo częste działania niepożądane:

- bolesność lub tkliwość piersi,
- nieregularne miesiączki lub nadmierne krwawienia podczas miesiączki.

Częste działania niepożądane:

- ból głowy,
- zwiększenie masy ciała spowodowane zatrzymaniem płynów,
- zapalenie pochwy,
- grzybicze zapalenie pochwy,
- pojawienie się lub nasilenie migreny,
- pojawienie się lub nasilenie depresji,
- nudności,
- ból brzucha, uczucie obrzmienia lub dyskomfortu w jamie brzusznej,
- powiększenie lub obrzęk piersi,
- ból pleców,
- kurcze mięśni kończyn dolnych,
- mięśniaki macicy (łagodne nowotwory macicy) pogorszenie, wystąpienie albo nawrót,
- obrzęk rąk i nóg (obrzęki obwodowe),
- zwiększenie masy ciała.

Niezbyt częste działania niepożądane:

- wzdęcia lub wiatry,
- zmiany trądzikowe,
- utrata włosów (łysienie),
- nieprawidłowe owłosienie (typu męskiego),
- świąd lub pokrzywka,
- zapalenie żył (powierzchnowe zakrzepowe zapalenie żył),
- nieskuteczność leku,
- reakcja uczuleniowa,
- hiperplazja endometrium (nadmierny rozrost błony śluzowej macicy),
- bolesne miesiączki,
- nerwowość.

Rzadkie działania niepożądane:

- zatorowość płucna (zakrzep krwi). Patrz *Zakrzepy krwi w żyłach* w punkcie 2. *Informacje ważne przed zastosowaniem leku Trisequens*,
- zapalenie żył głębokich w połączeniu z zakrzepicą (zakrzep krwi).

Bardzo rzadkie działania niepożądane:

- rak błony śluzowej macicy (rak endometrium),
- wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub nasilenie nadciśnienia tętniczego,
- choroba pęcherzyka żółciowego, pojawienie się lub nawrót kamieni żółciowych, nasilenie się dolegliwości,
- nadmierne wydzielanie łoju, pojawienie się wysypki na skórze,
- ostry lub nawracający obrzęk (obrzęk naczynioruchowy),
- bezsenność, zawroty głowy, niepokój,
- zmiany popędu płciowego,
- zaburzenia widzenia,
- zmniejszenie masy ciała,
- wymioty,
- zgaga (niestrawność),
- świąd pochwy i sromu,
- zawał mięśnia sercowego i udar,
- uogólnione reakcje uczuleniowe (reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny).

Częstość możliwych działań niepożądanych wymienionych powyżej jest określona następująco:
bardzo często (dotyczy więcej niż 1 na 10 kobiet)
często (dotyczy 1 do 10 kobiet na 100)
niezbyt często (dotyczy 1 do 10 kobiet na 1000)
rzadko (dotyczy 1 do 10 kobiet na 10 000)
bardzo rzadko (dotyczy mniej niż 1 na 10 000 kobiet)
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Inne działania niepożądane złożonej HTZ

Poniższe działania niepożądane były zgłaszane podczas stosowania innych leków w HTZ:

- różne zaburzenia skóry:
 - przebarwienia skórne zwłaszcza w obrębie twarzy lub szyi, zwane „plamami ciążowymi” (ostuda),
 - czerwonawe, tkliwe guzy (rumień guzowaty),
 - wysypka, w tym rumieniowo-obrzękowe zmiany w kształcie pierścieni (rumień wielopostaciowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce, lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trisequens

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności”.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem przechowywać lek w opakowaniu zewnętrznym.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trisequens

- Substancjami czynnymi leku są estradiol i noretysteronu octan.
- Niebieska tabletką powlekana zawiera 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego).
- Biała tabletką powlekana zawiera 2 mg estradiolu (w postaci estradiolu półwodnego) i 1 mg noretysteronu octanu.
- Czerwona tabletką powlekana zawiera 1 mg estradiolu w postaci estradiolu półwodnego.
- Inne składniki to: laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, hydroksypropyloceluloza, talk i magnezu stearynian.
- Otoczka niebieskiej tabletki zawiera: hypromelozę, talk, tytanu dwutlenek (E171), indygotynę (E132) i makrogol 400.
- Otoczka białej tabletki zawiera: hypromelozę, triacetynę i talk.
- Otoczka czerwonej tabletki zawiera: hypromelozę, talk, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172) i glikol propylenowy.

Jak wygląda lek Trisequens i co zawiera opakowanie

Niebieska powlekana, dwuwypukła tabletką z wytłoczonym napisem NOVO 280, o średnicy 6 mm.
Biała powlekana, dwuwypukła tabletką z wytłoczonym napisem NOVO 281, o średnicy 6 mm.
Czerwona powlekana, dwuwypukła tabletką z wytłoczonym napisem NOVO 282, o średnicy 6 mm.
Każde opakowanie 28 tabletek zawiera 12 niebieskich tabletek, 10 białych tabletek i 6 czerwonych tabletek.

Dostępne wielkości opakowań:
28 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
2880 Bagsværd, Dania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.
Tel.: 22 444 49 00
Fax: 22 444 49 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 05/2022

INSTRUKCJA DLA UŻYTKOWNIKA

Jak stosować opakowanie kalendarzykowe

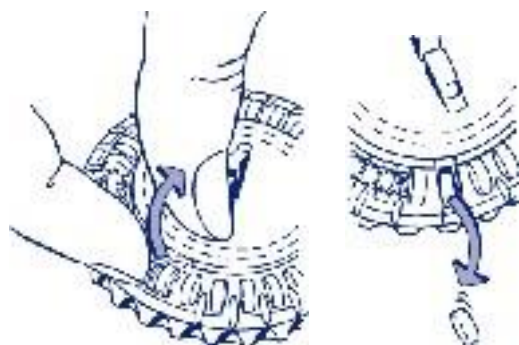
1. Ustawienie wskaźnika dnia

Przekręcić wewnętrzną tarczę tak, aby ustawić dzień tygodnia, w którym rozpoczyna się leczenie naprzeciw małej plastikowej klapki.



2. Wyjęcie pierwszej tabletki

Wyłamać plastikową klapkę i wyjąć pierwszą tabletkę.



3. Przesuwanie tarczy każdego dnia

Następnego dnia należy przekręcić przezroczystą tarczę zgodnie z kierunkiem ruchu wskazówek zegara o jedno miejsce jak wskazuje strzałka. Wyjąć następną tabletkę. Należy pamiętać by przyjmować tylko 1 tabletkę raz na dobę.

Przezroczysta część może być obrócona jedynie po opróżnieniu opakowania z tabletki znajdującej się w otworze.

